



# Relatório de **recomendação**

Nº 533

PROCEDIMENTO

Junho/2020

Ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico

Brasília – DF

2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Espanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

*Elaboração do estudo*

Daniel da Silva Pereira

Daniele Silva de Moraes Van-Lume Simões

*Revisão*

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

*Supervisão*

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1** - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
<b>Revisão Sistemática com ou sem metanálise</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
<b>Parecer Técnico-científico</b>	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
<b>Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)</b>	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde.
<b>Análise de Impacto Orçamentário</b>	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde.
<b>Monitoramento do Horizonte Tecnológico</b>	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	7
4.	CONTEXTO.....	8
5.	JUSTIFICATIVA DA DEMANDA .....	9
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
7.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....	15
8.	DECISÃO .....	15
9.	REFERÊNCIAS.....	16

## 1. APRESENTAÇÃO

Algumas demandas de avaliação de tecnologias no SUS são analisadas pela Conitec de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública. Esta demanda se enquadra nesse critério, por se tratar de uma solicitação de ampliação da faixa etária de procedimento já incorporado ao SUS. Desse modo, este relatório se refere à avaliação da ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico no SUS, demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), do Ministério da Saúde (MS), por meio da Nota Técnica Nº 66/2020-CGSNT/DAET/SAES/MS, constante no processo 25000.208303/2019-18.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico

**Solicitação:** ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de TCTH alogênico

**Demandante:** Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS)

**Contexto:** As doenças hematológicas, principalmente as que acometem a linhagem mieloide, são mais prevalentes na população acima de 60 anos. O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) é a modalidade terapêutica utilizada no tratamento de inúmeras doenças do sangue, benignas ou malignas, hereditárias ou adquiridas ao longo da vida. O TCTH alogênico consiste na substituição de medula óssea doente por células de medula óssea sem alterações, oriundas de um doador aparentado ou não aparentado, com o objetivo de reconstituição da hematopoese. O maior domínio e aprimoramento da técnica do transplante, a criação de novos medicamentos e esquemas imunossupressores menos agressivos aliados ao avanço no tratamento das complicações pós-transplante possibilitaram que as indicações do TCTH alogênico fossem ampliadas não só para novas doenças, mas principalmente para pacientes com idades superiores a 60 anos, sendo esta uma tendência mundial desde meados de 2006. No Brasil, onde a expectativa de vida ao nascer para o homem é de 72 anos e para a mulher de 79 anos, pacientes acima de 60 anos com doenças hematológicas malignas são tratados apenas com quimioterapia, sendo limitada a idade para realização do TCTH a pacientes de até 60 anos. Com a melhora das condições gerais de vida da população nas duas últimas décadas, que impactou diretamente na expectativa de vida, tornou-se possível realizar o TCTH alogênico com segurança em indivíduos acima de 60 anos.

**Justificativa da demanda:** Apesar da literatura mundial indicar que o TCTH alogênico pode ser realizado com segurança em pacientes idosos para tratamento de doenças malignas do sangue, a Portaria de Consolidação GM/MS nº 04, de 28 de setembro de 2017, limita a idade do TCTH alogênico para pacientes com idade igual ou inferior a 60 anos (TCTH alogênico não aparentado) e 65 anos (TCTH alogênico aparentado). Dessa forma, a Portaria está desatualizada quando comparada às recomendações das diversas sociedades médicas mundiais, incluindo a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO). Isso impede que pacientes acima das idades supracitadas, a excetuar-se por sua condição maligna sanguínea, que possuem relativamente um bom estado de saúde no que diz respeito a fatores e critérios fisiológicos, psicológicos, nutricionais, neurológicos e sociais, recebam o tratamento curativo (TCTH) que poderia aumentar sua sobrevivência global em, no mínimo, 3 anos, podendo chegar até 15 anos, se não houver recidiva da doença e o grau de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) desenvolvida for leve (graus I ou II). Com a modernização dos medicamentos imunossupressores e novos esquemas de imunossupressão dos procedimentos de pré e pós transplante, bem como o aparecimento de técnicas sensíveis e específicas que permitem maior compatibilidade entre doador e receptor e segurança do transplante, a realização do TCTH alogênico em pacientes acima de 60 anos passou a ser considerado como uma excelente opção de tratamento curativo de doenças hematológicas malignas. Ainda, devido ao aumento da qualidade de vida da população, bem como da expectativa de vida ao nascer, o limite de idade deixou de ser considerado um fator de risco para o transplante quando analisado isoladamente. A indicação da “Avaliação Geriátrica Ampla” – AGA como instrumento de avaliação clínica, psicológica, cognitiva, nutricional e social, em conjunto com a avaliação oncológica padrão pré-TCTH já realizada em pacientes com doenças hematológicas malignas, permite que os pacientes acima de 60 anos com essas condições se beneficiem do TCTH alogênico como tratamento curativo, não sendo mais o fator cronológico isoladamente um impeditivo para realização deste procedimento neste grupo de pacientes.

**Recomendação final:** o Plenário da Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de junho de 2020, deliberou, por unanimidade, recomendar a ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico no SUS. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 525/2020.

**Decisão:** Ampliar a idade máxima para 75 anos nos procedimentos de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 29, publicada no Diário Oficial da União nº 160, seção 1, página 117, em 20 de agosto de 2020.

## 4. CONTEXTO

Mundialmente, as doenças hematológicas, principalmente as que acometem a linhagem mieloide, são mais prevalentes na população acima de 60 anos (Atallah et al., 2014; Champlin, R., 2011; Slade et al., 2017). O excesso de células imaturas e sem funcionalidade na corrente sanguínea provoca sinais e sintomas no paciente, tais como: fadiga, falta de ar, sangramentos de mucosas, palidez, hematomas sem trauma, febre e infecções.

O tratamento padrão da Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e da Síndrome Mielodisplásica (SMD) em pacientes com idades acima de 60 anos é feito por meio de quimioterapia de indução (ataque à medula óssea produtora de células tumorais) e quimioterapia de consolidação (para evitar recidivas) (Dombret et al., 2008; Lusk; Abel, 2018). No entanto, muitas vezes, a quimioterapia não propicia o resultado clínico esperado, tendo como indicação de terapia curativa o Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH).

O TCTH é a modalidade terapêutica utilizada no tratamento de inúmeras doenças do sangue, benignas ou malignas, hereditárias ou adquiridas ao longo da vida. Atualmente constituem indicações de transplante leucemias agudas e crônicas, neoplasias malignas, neuroblastoma, linfomas, síndromes mielodisplásicas, doenças mieloproliferativas, além de doenças benignas, como anemia aplástica, hemoglobinopatias, imunodeficiências e erros inatos do metabolismo. O TCTH alogênico consiste na substituição de medula óssea doente por células de medula óssea sem alterações, oriundas de um doador aparentado ou não aparentado, com o objetivo de reconstituição da hematopoese.

O maior domínio e aprimoramento da técnica do transplante, a criação de novos medicamentos e esquemas imunossupressores menos agressivos aliados ao avanço no tratamento das complicações pós-transplante possibilitaram que as indicações do TCTH alogênico fossem ampliadas não só para novas doenças como a Doença Falciforme, Mucopolissacaridose tipos I, II, IV A e VI (MPS I, II, IV A e VI) e a Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN), mas principalmente para pacientes com idades superiores a 60 anos, sendo esta uma tendência mundial desde meados de 2006.

No Brasil, pacientes acima de 60 anos com doenças hematológicas malignas são tratados apenas com quimioterapia, sendo limitada a idade para realização do TCTH a pacientes de até 60 anos. A judicialização tem sido o caminho para que o paciente acima de 60 anos com distúrbios hematológicos malignos tenha acesso ao REDOME para realização de busca de doador não aparentado para possível TCTH.

Uma das razões para limitar a idade do paciente a ser submetido ao TCTH alogênico à época foi a falta de evidência científica que amparasse o TCTH na população idosa, teoricamente esse grupo não teria uma boa resposta ao tratamento da DECH, por conta da deterioração das funções fisiológicas, cognitivas, motoras, além das alterações moleculares,

imunológicas, bioquímicas e endócrinas inerentes ao tempo de vida do indivíduo (Cornelissen; Didier, 2016; Dombret et al., 2008).

Outros fatores também poderiam influenciar no resultado do TCTH alogênico em pacientes acima de 60 anos, tais como:

- Presença de comorbidades comuns a estes pacientes, impactando na tolerância aos esquemas de condicionamento pré-transplante;
- Metabolização distinta dos agentes farmacêuticos em pacientes idosos, impactando não só na exposição e toxicidade sistêmica aos agentes quimioterápicos, mas também na incidência e gravidade da doença do enxerto versus hospedeiro aguda (GVHDA) causada pela liberação de citocinas pelos órgãos danificados;
- Aumento da incidência e gravidade da GVHD devido à uma resposta imune alterada, principalmente relacionada às atividades inflamatórias das células apresentadoras de antígenos (APC);
- Redução da capacidade das células T de pacientes idosos em mediar os efeitos da DECH;
- Redução da capacidade de “pega” do transplante em pacientes com idade avançada.

Com a melhora das condições gerais de vida da população nas duas últimas décadas, que impactou diretamente na expectativa de vida, tornou-se possível realizar o TCTH alogênico com segurança em indivíduos acima de 60 anos. Atualmente, no Brasil, a expectativa de vida ao nascer para o homem é de 72 anos e para a mulher de 79 anos, segundo dados do IBGE (2018).

## 5. JUSTIFICATIVA DA DEMANDA

Apesar da literatura mundial indicar que o TCTH alogênico pode ser realizado com segurança em pacientes idosos para tratamento de doenças malignas do sangue (Aoki et al., 2016; Cornelissen; Didier, 2016; Luskin; Abel, 2018; Muffly et al., 2014; Yussel et al., 2017), a Portaria de Consolidação GM/MS nº 04, de 28 de setembro de 2017, limita a idade do TCTH alogênico para pacientes com idade igual ou inferior a 60 anos (TCTH alogênico não aparentado) e 65 anos (TCTH alogênico aparentado), dessa forma, do ponto de vista científico, a Portaria em comento está desatualizada quando comparada às recomendações das diversas sociedades médicas mundiais, incluindo a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO). Esta situação impede que pacientes acima das idades supracitadas, a excetuar-se por sua condição maligna sanguínea, que possuem relativamente um bom estado de saúde no que diz respeito a fatores e critérios fisiológicos, psicológicos, nutricionais, neurológicos e sociais, recebam o tratamento curativo (TCTH) que poderia

aumentar sua sobrevida global em, no mínimo, 3 anos, podendo chegar até 15 anos, se não houver recidiva da doença e o grau de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) desenvolvida for leve (graus I ou II).

Um estudo conduzido por Kurosawa et al. (2011) comparou os desfechos clínicos de pacientes idosos com LMA submetidos ao TCTH (n= 152) com pacientes idosos submetidos à quimioterapia (n= 884; tratamento padrão) e encontrou resultados animadores em relação à segurança e eficácia do TCTH em pacientes acima de 60 anos. A taxa de recidiva foi muito menor nos pacientes que foram submetidos ao TCTH quando comparados aos submetidos à quimioterapia (22% versus 62%, respectivamente). A taxa de sobrevivência global também foi maior nos pacientes submetidos ao TCTH do que entre os pacientes submetidos à quimioterapia (62% versus 51%, respectivamente;  $p = 0,012$ ). Estes resultados ratificam a importância, eficácia e segurança do TCTH como terapia curativa de LMA em pacientes idosos.

Apesar do TCTH alogênico não ter sido indicado para tratamento das doenças malignas hematológicas para pacientes acima de 60 anos no passado, aliado ao fato do transplante mieloablativo para pacientes acima de 60 anos ter sido pouco empregado por ser associado a uma alta mortalidade devido ao condicionamento (Döhner et al., 2010), diversos estudos demonstram que a terapia imunológica (condicionamento) de intensidade reduzida como preparatório para o TCTH alogênico pode oferecer uma melhor sobrevida e sobrevida livre de leucemia com menor taxa de recidiva (Champlin, R., 2011; Schroeder et al., 2019). O transplante não mieloablativo, ou seja, com condicionamento de intensidade reduzida, independentemente da idade, é associado com menor taxa de mortalidade não relacionada à recidiva (Frag et al., 2011).

Um estudo do CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Research*) encontrou resultados clínicos similares em pacientes jovens ou acima de 70 anos (Frag et al., 2011). Outros estudos são também encorajadores, demonstrando bons resultados em idosos com LMA ou síndrome mielodisplásica de alto risco (Döhner et al., 2010).

O estudo de Frag e colaboradores foi realizado com uma população entre 60 e 70 anos de idade, baseado em dados do CIBMTR, comparando 94 pacientes com LMA que receberam transplante de medula óssea não mieloablativo em primeira remissão com um grupo de 96 pacientes tratados com quimioterapia de indução e esquemas de consolidação que fizeram parte de protocolos do CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) gerais (Frag et al., 2011). Esse trabalho (Frag et al., 2011) foi muito importante tendo em vista que existem poucos estudos prospectivos nesta população devido às dificuldades relativas na seleção de pacientes, variabilidade entre instituições de transplantes nas suas condições para atendimento à população mais idosa e necessidade de comprometimento do paciente, seus familiares e cuidadores a esquemas mais intensos de tratamento (Champlin, R., 2011). Por outro lado, a efetiva citorredução com sua consequente ação antileucêmica, em conjunto com a reconstituição imunológica, com controle da doença a longo prazo demonstram que um esquema mieloablativo que não apresentasse toxicidade importante poderia ser utilizado com sucesso em pacientes acima de 60 anos (Frag et al., 2011; Luskin; Abel, 2018; Schroeder et al., 2019).

Baseados no estudo conduzido por Alathash e colaboradores, que comparou os esquemas busulfan (BU) endovenoso e fludarabine (FLU) com busulfan e ciclofosfamida (CY), foi demonstrado que, em pacientes com LMA ou SMD, houve maior sobrevida global, maior sobrevida livre de leucemia e menor toxicidade no grupo BUFLU.

Recentemente, uma aliança dos grupos SWOG, ECOG-ACRIN e CIBMTR publicaram estudo que demonstrou que o TCTH alogênico, em pacientes com até 75 anos, promoveu melhores resultados em relação à sobrevidas global e livre de doença, quando comparados à quimioterapia em consolidação para tratamento de LMA em primeira remissão (Ustun et al., 2019).

Além disso, com a modernização dos medicamentos imunossupressores e novos esquemas de imunossupressão dos procedimentos de pré e pós transplante, bem como o aparecimento de técnicas sensíveis e específicas para caracterização molecular do HLA, permitindo maior compatibilidade entre doador e receptor e segurança do transplante, a realização do TCTH alogênico em pacientes acima de 60 anos passou a ser considerado como uma excelente opção de tratamento curativo de doenças hematológicas malignas (Ustun et al., 2013). Ainda, devido ao aumento da qualidade de vida da população, bem como da expectativa de vida ao nascer, o limite de idade deixou de ser considerado um fator de risco para o transplante quando analisado isoladamente.

Apesar de a idade não ser mais um fator limitante para realização do TCTH alogênico em pacientes acima de 60 anos, quando analisada isoladamente, outros fatores devem ser avaliados em conjunto antes da indicação no procedimento neste grupo de pacientes, incluindo fatores fisiológicos, moleculares, endócrinos, imunológicos, nutricionais, neurológicos, psicológicos e motores (Derman et al., 2019; Jayani et al., 2019; Muffly et al., 2014; Rodrigues et al., 2019).

Conseqüentemente, grupos de pesquisadores do mundo todo propuseram formas de avaliar a saúde geral do idoso, sob os aspectos supramencionados, com posterior ranqueamento dos resultados para cada critério avaliado que, a partir de um determinado escore, permita a indicação do TCTH para o paciente com doenças hematológicas malignas (Derman et al., 2019; Jayani et al., 2019; Muffly et al., 2014; Rodrigues et al., 2019).

Neste sentido, há vários estudos e modelos de avaliação da condição clínica, laboratorial e cognitiva do idoso, sendo um dos mais conhecidos e aplicados no Brasil o modelo chamado “Avaliação Geriátrica Ampla” – AGA, que analisa os domínios padrões de funcionalidade, saúde mental, cognição, nutrição, polifarmácia, comorbidades e suporte social (Rodrigues et al., 2019).

A AGA é amplamente utilizada no País para avaliar a saúde global de pacientes idosos com outros agravos, tais como Alzheimer e outros tipos de cânceres. Dentro de cada domínio padrão há diversos parâmetros que são mensurados e analisados em conjunto, para determinar se o paciente idoso está apto a ser submetido ao TCTH alogênico com segurança, por meio da pontuação de escores. São eles:

- Status funcional ou funcionalidades: subdivide-se em Atividades Básicas da Vida Diária (ABVD) e Atividades Instrumentais da Vida Diária (AIVD). As ABVD são a capacidade de vestir-se, realizar higiene pessoal, continência, tomar banho, alimentar-se e locomover-se. Por outro lado, as AIVD são as atividades que envolvem a capacidade de utilizar transporte, cuidar das finanças, tomar medicações, fazer compras, preparar as refeições, lavar e passar roupas, realizar atividades domésticas e usar o telefone. Ainda são avaliados neste item a performance do status funcional, tais como o número de quedas e a velocidade de marcha.

- Status psicológico: neste item é avaliada a presença de sinais e sintomas referentes à depressão, ansiedade e angústias.

- Comorbidades: são mensuradas pelo número de agravos, tipo, severidade e risco de exacerbação devido à presença de câncer, neste caso, LMA.

- Função cognitiva: neste item são avaliados a capacidade de tomada de decisão, níveis de demência, depressão e episódios de delírios.

- Medicções: o paciente é avaliado quanto à polifarmácia (uso de cinco ou mais medicamentos continuamente), uso de medicações potencialmente inapropriadas e as interações medicamentosas.

- Status nutricional: são avaliados o índice de massa corporal, perda de peso não intencional e o acesso à alimentação.

- Suporte social: neste item é verificado o suporte emocional disponível ao paciente, a assistência para as atividades diárias, bem como o suporte financeiro disposto.

Normalmente, a avaliação pré-TCTH padrão realizada pelo médico oncologista ou hematologista e oferece detalhamento suficiente da condição clínica do paciente, quando este não é idoso. Entretanto, os pacientes acima de 60 anos, por possuírem características biológicas, cognitivas e sociais que podem impactar diretamente no desfecho do TCTH alogênico, devem ser submetidos a uma Avaliação Geriátrica Ampla antes da indicação do TCTH. A avaliação da condição clínico-cognitiva e social do paciente acima dos 60 anos em conjunto com a avaliação clínica oncológica, permite que o TCTH seja seguro para este grupo de pacientes, com uma alta taxa de sucesso do procedimento e de sobrevida global, além de menor incidência de eventos pós-transplante (Muffly et al., 2014; Rodrigues et al., 2019).

A importância da AGA para o transplante de medula óssea está sendo cada vez mais difundida e estudos recentes reforçam a sua importância no prognóstico do paciente para indicação de TCTH (Derman et al., 2019; Jayani et al., 2019; Muffly et al., 2014; Rodrigues et al., 2019).

O estudo conduzido por Muffly et al (2014) avaliou prospectivamente, em uma única instituição, o papel prognóstico da AGA em 203 pacientes que receberam transplante alogênico, com idades variando entre 50-73 anos (média de 58 anos). Na análise multivariada, foram identificados alguns fatores associados com a piora da sobrevida global (SG), tais como, o escore de AIVD, a marcha lenta, os escores elevados do HCT-CI (índice de comorbidade específico para TMO) e o prejuízo da saúde mental. Além disso, foi possível identificar exames laboratoriais alterados que são indicativos de inflamação ou risco cardíaco como, por exemplo, a PCR (proteína C reativa) acima de 10 mg/L, e que podem ser impeditivos para a realização do TCTH. As limitações encontradas resultantes da análise das AIVD foram o maior preditivo para diminuição da sobrevida global. Pacientes com escore 0 (sem pontuar para HCT-CI e AIVD) na AGA apresentaram sobrevida global de 62%. Já os pacientes com escores 1 ou 2 apresentaram SG de 44% e 13%, respectivamente. Nenhum dos pacientes com idade superior ou igual a 60 anos com o escore combinado de 2 sobreviveu mais de 2 anos.

Como pode se observa a importância da AGA pré-TCTH se dá principalmente para selecionar, com segurança, os pacientes acima de 60 anos que tenham condições de receber o transplante de células-tronco hematopoiéticas, bem como indicar outras opções terapêuticas para os pacientes que não possuam tais condições.

Ainda, a Avaliação Geriátrica Ampla pode aumentar a confiabilidade na conduta clínica adotada, com consequente aumento da taxa de sucesso das intervenções sugeridas para cada grupo de pacientes (apto e não apto ao TCTH), além do melhor prognóstico dos pacientes submetidos a esta avaliação (sobrevida global acima de 3 anos, DECH de grau leve a moderado e baixa taxa de recidiva).

A indicação da AGA como instrumento de avaliação clínica, psicológica, cognitiva, nutricional e social, em conjunto com a avaliação oncológica padrão pré-TCTH já realizada em pacientes com doenças hematológicas malignas, permite que os pacientes acima de 60 anos com essas condições se beneficiem do TCTH alogênico como tratamento curativo, não sendo mais o fator cronológico isoladamente um impeditivo para realização deste procedimento neste grupo de pacientes.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o Anexo I da Portaria de Consolidação GM/MS nº 04, de 28 de setembro de 2017, restrinja a idade do paciente com doenças hematológicas malignas para ser submetido ao TCTH alogênico não aparentado com idade acima de 60 anos (65 anos para TCTH alogênico aparentado), a literatura científica atual comprova o benefício do TCTH alogênico como tratamento curativo desses agravos em pacientes acima deste limite etário.

De acordo com os estudos apontados neste relatório, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença são maiores nos pacientes submetidos ao TCTH quando comparados aos pacientes submetidos à quimioterapia, que é o tratamento padrão instituído para pacientes idosos com doenças hematológicas malignas, no Brasil.

Em relação ao desenvolvimento de DECH, não foi observada uma maior prevalência nos pacientes acima de 60 anos, nem houve diferença estatística em relação à gravidade desta condição. A maioria dos pacientes idosos apresentou graus leve a moderado, não diferindo estatisticamente dos pacientes com idades abaixo de 60 anos. Este fato se deu devido à melhoria da sensibilidade e especificidade dos exames de histocompatibilidade (média e alta resoluções), à utilização de esquema imunossupressor menos agressivo (não mieloablativo), à utilização de medicamentos imunossupressores mais modernos, com menos efeitos colaterais, bem como a utilização da AGA para avaliar a saúde global destes pacientes. Vale ressaltar que os esquemas terapêuticos de imunossupressão para tratamento de DECH são específicos para cada indivíduo e estes devem ser prescritos pelo médico oncologista ou hematologista responsável pelo tratamento, após avaliação clínica e laboratorial do paciente.

Para que a taxa de sucesso do TCTH em pacientes idosos com doenças hematológicas malignas seja alta, é necessária uma avaliação geriátrica ampla da condição clínica, cognitiva, psicológica e social do paciente, em conjunto com a avaliação onco-hematológica, para recomendar o TCTH com segurança e garantir a eficácia do tratamento. Esta Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) deve ser realizada antes da indicação do TCTH e tem como parâmetro final um escore que resume a condição global de vida do paciente, a capacidade de realizar suas atividades cotidianas de forma autônoma e o acesso a suportes financeiro, psicológico e nutricional.

Por meio da AGA, é possível identificar com segurança os pacientes idosos elegíveis ao TCTH, beneficiando-os com a possibilidade de cura de sua condição hematológica maligna e com sobrevida global superior a outras opções terapêuticas disponíveis, podendo esta sobrevida chegar a 15 anos. Ainda, esta avaliação é utilizada amplamente no Brasil para analisar a saúde global do paciente com outras doenças, tais como Alzheimer e outros tipos de cânceres.

Em vista do exposto, o critério cronológico (idade), como limitador do acesso ao TCTH alogênicos por indivíduos acima de 60 anos (65 anos para TCTH alogênico aparentado) com doenças hematológicas malignas, deve ser alterado, visto que quando analisado isoladamente não apresenta respaldo científico para impedir o acesso por parte deste grupo de pacientes. Ainda, muitos indivíduos com essas condições hematológicas, e acima de 60 anos, estão judicializando o acesso ao TCTH alogênico, com vistas a garantir o direito constitucional à saúde integral, previstos nos Artigo 6º e 196, da Constituição Federal (1988), bem como na Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990.

## 7. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de junho de 2020, deliberou, por unanimidade, recomendar a ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico no SUS. Assim, foi assinado o registro de deliberação nº 525/2020.

## 8. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 29, DE 19 DE AGOSTO DE 2020

Torna pública a decisão de ampliar a idade máxima para 75 anos nos procedimentos de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

REF.: 25000.208303/2019-18, 0016294597

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar a idade máxima para 75 anos nos procedimentos de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

## 9. REFERÊNCIAS

AKUNURU, S; GEIGER, H. Aging, clonality and rejuvenation of hematopoietic stem cells. *Trends in Molecular Medicine*, v. 2, n. 8, p. 701 – 712, 2016.

AOKI et al. Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leucemia. *American Journal of Hematology*, v. 91, n. 3, p. 302 – 307, 2016.

ATALLAH et al. Treatment of older patients with high-risk myelodysplastic syndromes (MDS): the emerging role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo HSCT). *Current Hematologic Malignancy Reports*, v. 9, p. 57 – 65, 2014.

CHAMPLIN, R. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic transplantation should be considered a standard of care for older patients with acute myeloid leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 17, p. 1721 - 1724, 2011.

CORNELISSEN, J; DIDIER, B. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*, v. 127, n. 1, p. 62 – 70, 2016.

DERMAN et al. Results from a multidisciplinary clinic guided by geriatric assessment before stem cell transplantation in older adults. *Blood Advances*, v. 3, n. 22, p. 3488 – 3498, 2019.

DÖHNER et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, v. 115, n. 3, p. 453 – 474, 2010.

DOMBRET et al. Acute myeloid leukemia in the elderly. *Seminars in Oncology*, v. 38, n. 4, p. 430 - 438, 2008.

FARAG et al. Comparison of reduced- intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 17, n. 12, p. 1796 – 1803, 2011.

JAYANI et al. Use of geriatric assessment in hematopoietic cell transplant. *Journal of Geriatric Oncology*, v. 11, p. 225-236, 2020.

KUROSAWA et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with Non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v. 17, p. 401 – 411, 2011.

LIMA, M; GIRALT, S. Allogeneic transplantation for the elderly patient with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Seminars in Hematology*, v. 43, p. 107 – 117, 2006.

LUSKIN, M. R.; ABEL. G. A. Management of older adults with myelodysplastic syndromes (MDS). *Journal of Geriatric Oncology*, v. 9, p. 302 – 307, 2018.

MUFFLY et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica*, v. 99, n. 8, p. 1373 – 1379, 2014.

MUFFLY et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood*, v. 130, n. 9, p. 1156 – 1164, 2017.

RODRIGUES et al. The use of comprehensive geriatric assessment in older patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A cross-sectional study. *Journal of Geriatric Oncology*, Article in Press, 2019.

SCHROEDER et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 25, p. 1550 – 1559, 2019.

SLADE et al. Haploidentical hematopoietic cell transplant with posttransplant cyclophosphamide and peripheral blood stem cell grafts in older adults with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 23, p. 1736 – 1743, 2017.

USTUN et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia*, v. 33, n. 11, p. 2599 – 2609, 2019.

USTUN et al. To transplant or not: a dilemma for treatment of elderly AML patients in the twenty-first century. *Bone Marrow Transplantation*, v. 48, p. 1497 – 1505, 2013.

YUCEL et al. Cytogenetics and Comorbidity Predict Outcomes in Older Myelodysplastic Syndrome Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation Using Reduced Intensity Conditioning. *Cancer*, v. 123, p. 2661 – 2670, 2017.

